

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-331151

(43)公開日 平成5年(1993)12月14日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C 0 7 D 241/44		8615-4C		
403/12	2 3 9	8829-4C		
// A 6 1 K 31/495	ABN			
31/505				

審査請求 未請求 請求項の数1(全 27 頁)

(21)出願番号	特願平4-136752	(71)出願人	000001029 協和醗酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(22)出願日	平成4年(1992)5月28日	(72)発明者	藤原 繁喜 静岡県駿東郡長泉町下土狩1387-1
		(72)発明者	高井 春樹 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188
		(72)発明者	池田 淳一 静岡県三島市東大場2-10-2
		(72)発明者	久保 和博 静岡県田方郡修善寺町柏久保532-6

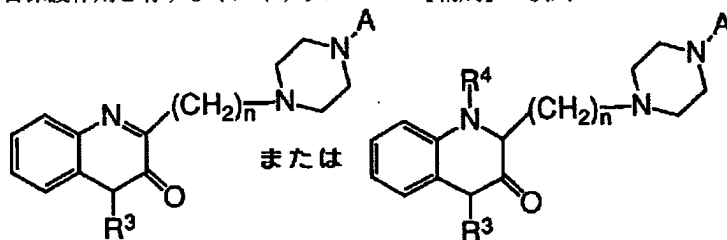
(54)【発明の名称】 キノキサリン-2-オン誘導体

(57)【要約】

【目的】 虚血性脳障害保護作用を有するキノキサリン

-2-オン誘導体を提供する。

【構成】 次式



(式中、Aは置換もしくは非置換のアリール等を表し、
R³ は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは
置換もしくは非置換のアラルキル等を表し、R⁴は水

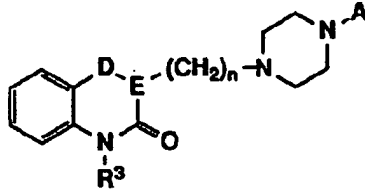
素、アリールスルホニルまたは低級アルケニルオキシカル
ボニル等を表す)で表されるキノキサリン-2-オン
誘導体またはその薬理学的許容される塩。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)

【化1】



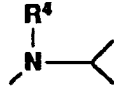
〔式中、Aは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたはピリミジルを表し、R³は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、nは1～5の整数を表し、-D-E-は

【化2】



または

【化3】



〔式中、R⁴は、水素、低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニルを表す〕で表されるキノキサリン-2-オン誘導体またはその薬理学上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、虚血性脳障害保護作用を有するキノキサリン-2-オン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】キノキサリン-2-オン誘導体のうち、3位にアルキル基を有する化合物として4-アシル-3-アルキル-3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キノキサリノン(特公昭45-38700号公報)、1-置換-2-オキソ-3-低級アルキル-1, 2-ジヒドロキノキサリン(特公昭45-19907号公報)、1-置換フェニル-2-オキソ-3-アルキル-1, 2-ジヒドロキノキサリン(特開昭55-115875号公報)、5または8-置換-2-オキソ-3-メチルキノキサリン(特開昭55-162783号公報)および1-置換アルキル-2-オキソ-3-メチル-1, 2-ジヒドロキノキサリン(特開昭64-50868号公報)が開示されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、虚血性脳障害保護作用を有する3-置換アルキルキノキサリン-2-オン誘導体を提供することである。

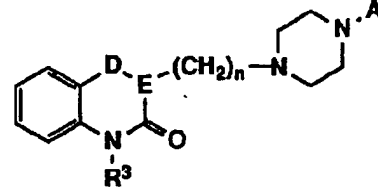
【0004】

2

【課題を解決するための手段】本発明は式(I)

【0005】

【化4】



10 【0006】〔式中、Aは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたはピリミジルを表し、R³は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、nは1～5の整数を表し、-D-E-は

【0007】

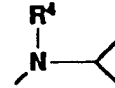
【化5】



【0008】または

20 【0009】

【化6】



【0010】(式中、R⁴は、水素、低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニルを表す)を表す〕で表されるキノキサリン-2-オン誘導体またはその薬理学上許容される塩に関する。

30 【0011】式(I)の各基の定義において、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級アルコキシカルボニルおよび低級アルキルスルホニルのアルキル部分としては、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル等があげられ、置換低級アルキルの置換基としては、同一または異なって置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、環状アルキル等が挙げられる。低級アルコキシおよび低級アルコキシカルボニルにおけるアルキル部分は前述の定義と同義であり、ハロゲンとしてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等があげられる。環状アルキルとしては、環状の炭素数3～6のアルキル例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等があげられる。

40 【0012】置換もしくは非置換のアリールおよびアリールスルホニルのアリール部分はフェニル、ナフチル等があげられ、置換もしくは非置換のアラルキルとしては、炭素数7～18の例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル等があげられ、置換アリールおよび置換ア

50

ラルキルのアリール部分の置換基は、同一または異なって置換数1~3の例えばハロゲン、低級アルキル、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル等が挙げられる。ハロゲン並びに低級アルキル、低級アルコキシおよび低級アルコキシカルボニルのアルキル部分は前述の定義と同義である。

【0013】低級アルケニルオキシカルボニルのアルケニル部分は炭素数2~6のビニル、アリル等が挙げられる。

【0014】化合物(I)の薬理的に許容される塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩およびマレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられる。

【0015】次に化合物(I)の製造法について説明する。

【0016】工程1

化合物(I)において、-D-E-が

工程1

*【0017】

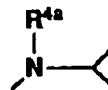
【化7】



【0018】で表される化合物(Ia)及び、-D-E-が

【0019】

【化8】



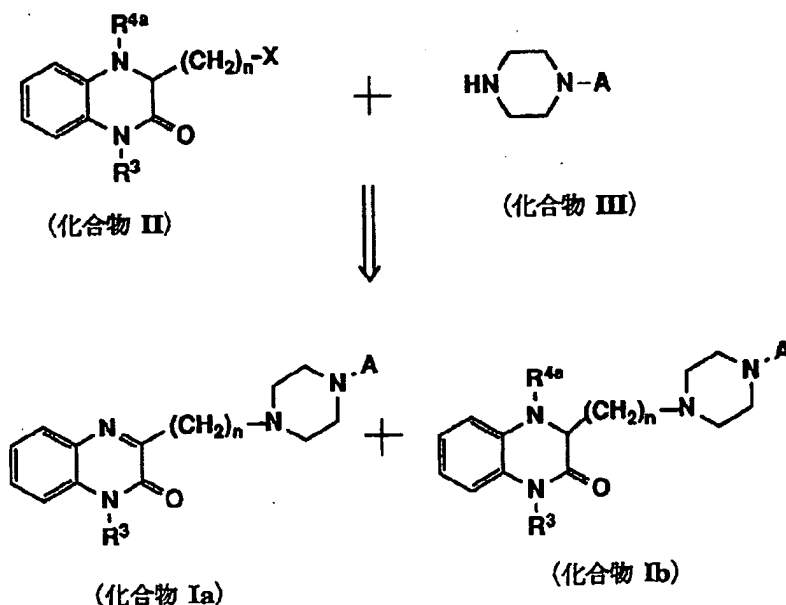
10

【0020】(式中、R^{4a}は前記R⁴の定義中、低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表す)で表される化合物(Ib)は次の工程1により得ることができる。

【0021】

【化9】

*



【0022】(式中、A、R³、R^{4a}およびnは前記と同義であり、Xは脱離基を表す)Xで示される脱離基としては、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ基およびトルエンスルホニルオキシ基等があげられる。

【0023】化合物(Ia)および化合物(Ib)は、化合物(II)と化合物(III)とを塩基の存在下反応させることにより得ることができる。

【0024】使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン等の第3級アミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリが用いられ、また反応溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール※50

※等の低級アルコール、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ジメチルホルムアミド等のアミド、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン等の環状エーテル等が単独又は組合せて用いられる。また必要に応じて、活性化剤として、例えばテトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムヨーヰド等の4級アンモニウムハライドまたは例えばヨウ化ナトリウム、臭化カリウム等のハロゲン化アルカリ金属塩を用いる。

【0025】反応は0℃から反応溶媒の沸点で行われ、2~100時間で終了する。

【0026】原料化合物(II)は、次の工程aにしたがっ

て合成できる。

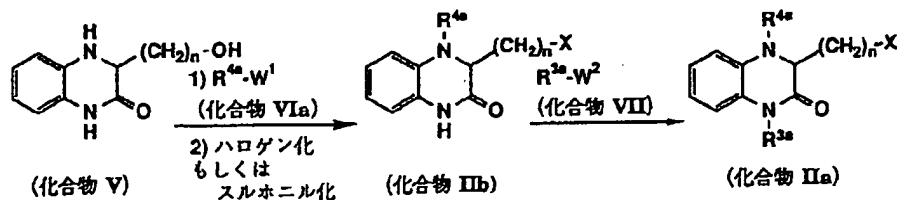
【0027】

*【化10】

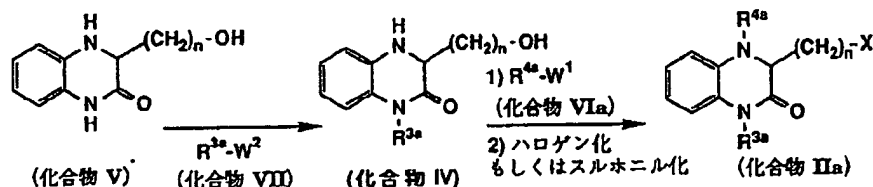
*

工程 a

工程 aa



工程 ab



【0028】(式中、 R^{4a} 、 X および n は前記と同義であり、 R^{3a} は水素を除く前記 R^3 の定義と同義であり、 W^1 および W^2 は同一または異なってハロゲンを表す)
 W^1 および W^2 として定義されるハロゲンは前記と同義である。

【0029】工程aa

化合物(IIb)は、化合物(V)を塩基の存在下、1～1.2当量の化合物(VIa)と反応させた後、ハロゲン化またはスルホニル化を行うことにより得ることができる。

【0030】反応に用いる塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン等が用いられる。また反応溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド等を用いることが好ましい。反応は、0～100℃で、10分から24時間で終了する。ハロゲン化またはスルホニル化に用いられるハロゲン化剤としては、例えばチオニルクロリド、オキシ塩化リン、三臭化リン等があげられ、スルホニル化剤としてはメタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、トルエンスルホニルクロリド等があげられる。ハロゲン化は通常0℃から100℃でジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなどの溶媒中で行われる。反応時間は10分から24時間で終了する。スルホニル化はハロゲン化と同様の条件下で行うことができるが、ピリジン、トルエン、トリエチルアミン等の塩基の存在下、もしくはこれらを溶媒として用いて反応を行うのが好ましい。

【0031】原料化合物である化合物(V)は、公知の※

※方法(ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサ
 20 イアティー 76巻 287頁 1954年)に準じて、例えばo-フェニレンジアミンとα-ブロモ-γ-ブチロラクトンより得ることができる。

【0032】化合物(IIa)は、化合物(IIb)と1.0～2.0当量の化合物(VII)とを、1.0～2.0当量の塩基の存在下、反応させることにより得ることができる。

【0033】塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等を用いることが好ましく、不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトン、メチルエチルケトンなどを用いることが好ましい。反応は、0～100℃で10分から24時間で終了する。

【0034】工程ab

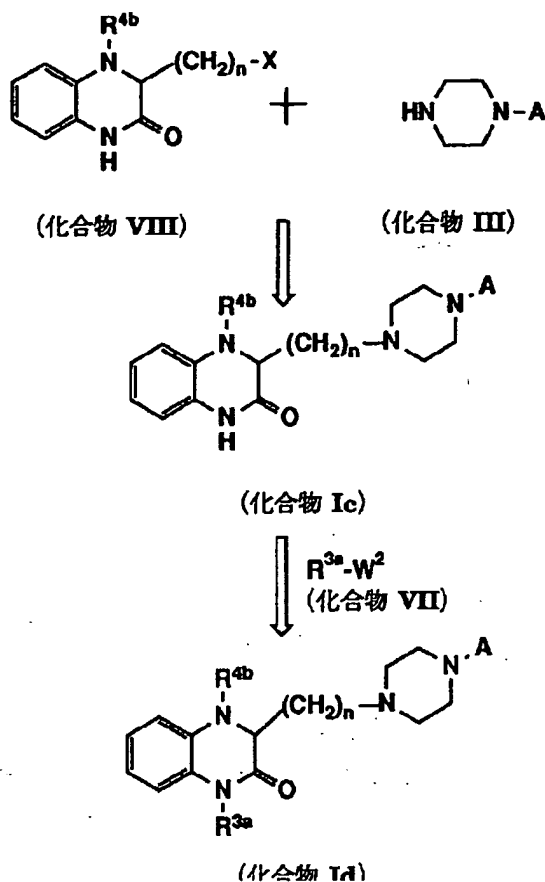
また化合物(IIa)は、化合物(V)と先に化合物(VII)とを反応させ化合物(IV)を得、次いで化合物(VIa)とを反応させた後、前述のハロゲン化反応またはスルホニル化反応を行うことにより得ることができる。

【0035】工程2

化合物(I)で、 R^4 が低級アルコキシカルボニルまたは低級アルケニルオキシカルボニルであり(R^{4b})、 R^3 が水素である化合物(Ic)および R^4 が低級アルコキシカルボニルまたは低級アルケニルオキシカルボニルであり(R^{4b})、 R^3 が前記と同義の R^{3a} である化合物(I d)は、次に示す工程2により得ることができる。

【0036】

【化11】



【0037】(式中、A、R^{3a}、W²、X、R^{4b}およびnは、前記と同義である)

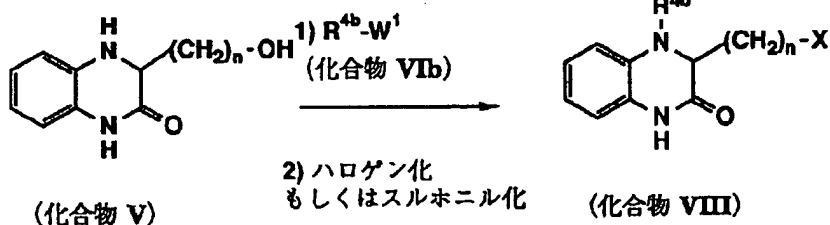
【0038】化合物(Ic)は化合物(VIII)と化合物(III)とを工程1と同様の方法で反応させることにより得ることができる。また化合物(Id)は、化合物(Ic)と化合物(VII)とを工程aaのアルキル化と*

*同様の方法により得ることができる。

30 【0039】なお原料化合物(VIII)は下記の工程bの方法により得ることができる。

【0040】

【化12】



【0041】(式中、R^{4b}、W¹、Xおよびnは、前記と同義である)化合物(V)に、塩基の存在下、化合物(VIb)を、1から1.2当量反応させる。反応に用いる塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン等が用いられ、反応溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなどを用いることが好まし*

※い。反応は、0~100℃で、10分から24時間で終了する。

【0042】該反応生成物をハロゲン化もしくはスルホニル化反応に付し、化合物(VIII)を得ることができる。ハロゲン化剤としてはたとえばチオニルクロリド、オキシ塩化リン、三臭化リン等があげられ、スルホニル化剤としてはメタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、トルエンスルホニルクロリド等があげ

られる。ハロゲン化は通常0~100℃でジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン等の溶媒中で行われる。該反応は10分~24時間で終了する。スルホン化はハロゲン化と同様の条件下で行うことができるが、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基存在下、もしくは溶媒として用いて行うのが好ましい。

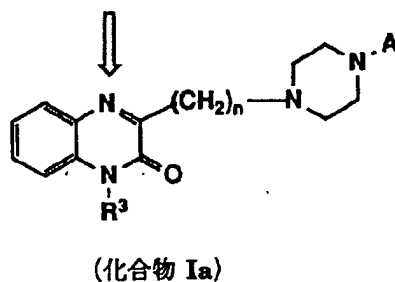
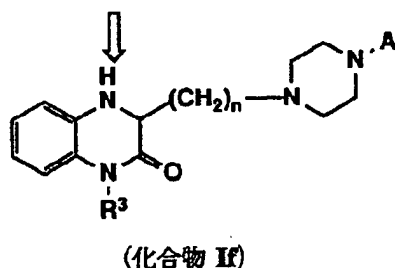
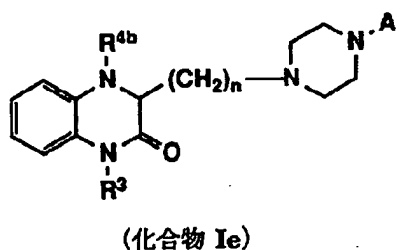
【0043】工程3

化合物(Ia)および化合物(I)においてR⁴が水素である化合物(I f)は、化合物(I)においてR⁴が前記R^{4b}の定義と同義である化合物(I e)から次の工

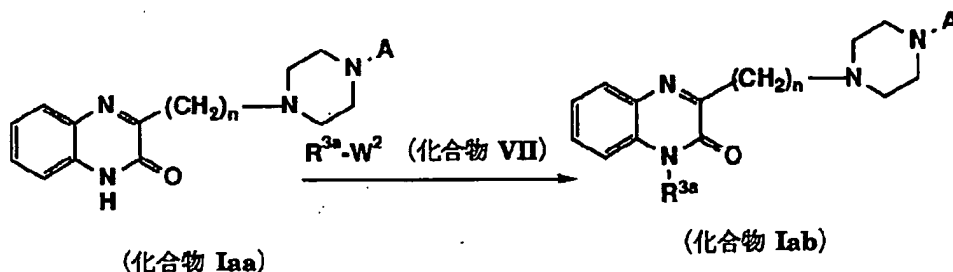
【0044】

【化13】

工程3



工程4



*【0045】(式中、A、R³、R^{4b}およびnは、前記と同義である)化合物(I e)を、通常のアミノ保護基の脱保護の条件、即ち酸または塩基の存在下加水分解することにより、化合物(I f)を得ることができる。

【0046】反応溶媒としては、水、例えばメタノール、エタノール等の低級アルコール、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等の環状エーテル等が好ましく、酸としては塩酸、硫酸等が、また塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリなどが好ましい。

【0047】また、R^{4b}がアリルオキシカルボニル基である化合物(I e)の場合は、文献記載(テトラヘドロン レターズ、26巻、2449-2452頁、1985年)の方法に従い、適当な溶媒中、0価パラジウム触媒存在下、水素源を加えて脱保護することにより、化合物(I f)を得ることができる。

【0048】反応で用いられる適当な溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン等の環状エーテル、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、アセトンまたはジメチルホルムアミド等を単独または混合溶媒として用いることができる。0価パラジウム試薬としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等が、また水素源としてはギ酸、トリエチルアミンギ酸塩、水素化トリブチルすず等を用いることが好ましい。

【0049】化合物(I a)は、化合物(I f)に酸化剤を加えて反応させることにより得ることができる。

【0050】反応溶媒は前述の溶媒と同じものを用い、酸化剤としては、二酸化マンガ、クロラニル、過マンガ酸カリウム、過酸化水素等が用られる。

【0051】反応は0℃~溶媒の沸点、好ましくは4~40℃で、1~24時間で終了する。

【0052】工程4

また、化合物(I a)において、R³が前記と同義のR^{3a}である化合物(I ab)は、化合物(I a)において、R³が水素である化合物(I aa)より次に示す工程4により得ることができる。

【0053】

【化14】

*

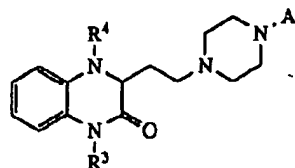
11

【0054】(式中、A、R^{3a}、W² およびnは、前記と同義である)化合物(Iab)は、化合物(Iaa)と化合物(VII)から工程aaに示したアルキル化と同様の方法により得ることができる。

【0055】上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、逡過、抽出、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また中間体においては、とくに精製することなく次の反応に供することも可能である。

【0056】化合物(I)の塩を取得したいとき、化合*

第1表



化合物番号	R ⁴	R ³	A
1		H	2-メトキシフェニル
2	"	-CH ₃	2-メトキシフェニル
3	"	H	4-フルオロフェニル
4	"	-CH ₃	4-フルオロフェニル
5	"	H	2-ピリミジル
6	-SO ₂ -CH ₃	"	2-メトキシフェニル
7	"	-CH ₃	2-メトキシフェニル
8	"	H	4-フルオロフェニル
9	"	-CH ₃	4-フルオロフェニル
10	"	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-フルオロフェニル

12

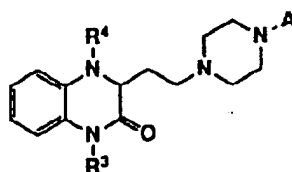
*物(I)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また遊離の形で得られる場合には、通常の適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸を加える方法により塩を形成させればよい。




【0057】化合物(I)およびその薬理上許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。上記製造法によって得られる化合物(I)の具体例を第1表及び第2表に示す。

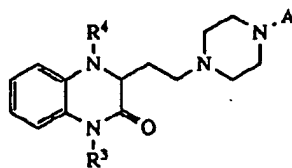
10 【0058】

【表1】



第1-2表

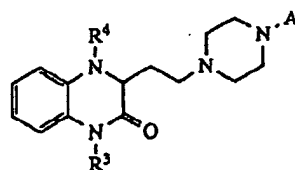


化合物番号	R ⁴	R ³	A
11	-CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂	H	2-メトキシフェニル
12	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	2-メトキシフェニル
13	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	2-メトキシフェニル
14	"	-CH ₂ - 	2-メトキシフェニル
15	"	-CH ₂ - 	2-メトキシフェニル
16	"	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	2-メトキシフェニル
17	"	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	2-メトキシフェニル
18	"	-CH ₂ - 	2-メトキシフェニル
19	"	H	4-フルオロフェニル
20	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-フルオロフェニル



第1-3表

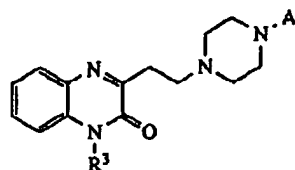
化合物番号	R ⁴	R ³	A
21	$-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	4-フルオロフェニル
22	"	$-\text{CH}_2-$ 	4-フルオロフェニル
23	"	H	2-クロロフェニル
24	"	$-\text{CH}_3$	2-クロロフェニル
25	H	H	2-メトキシフェニル
26	"	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	2-メトキシフェニル
27	"	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	2-メトキシフェニル
28	"	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	2-メトキシフェニル
29	"	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	2-メトキシフェニル
30	"	$-\text{CH}_2-$ 	2-メトキシフェニル






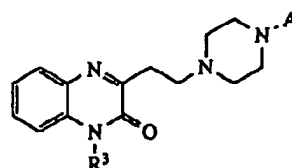
第1-4表

化合物番号	R ⁴	R ³	A
31	H		2-メトキシフェニル
32	"		2-メトキシフェニル
33	"	H	4-フルオロフェニル
34	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-フルオロフェニル
35	"	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	4-フルオロフェニル
36	"		4-フルオロフェニル
37	"	-CH ₃	2-クロロフェニル



第2表



化合物番号	R ³	A
38	H	2-メトキシフェニル
39	-CH ₃	2-メトキシフェニル
40	-CH ₂ - 	2-メトキシフェニル
41	-CH ₂ - 	2-メトキシフェニル
42	-CH ₂ CH ₃	2-メトキシフェニル
43	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	2-メトキシフェニル
44	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	2-メトキシフェニル
45	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	2-メトキシフェニル
46	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	2-メトキシフェニル
47	-CH ₂ - 	2-メトキシフェニル



第2-2表

化合物番号	R ³	A
48	H	CH(C ₆ H ₅) ₂
49	"	CH(—  —F) ₂
50	—CH ₃	CH(—  —F) ₂
51	H	4-フルオロフェニル
52	—CH ₃	4-フルオロフェニル
53	—CH(CH ₃) ₂	4-フルオロフェニル
54	H	2-ピリミジル
55	—CH ₃	2-クロロフェニル

【0064】次に、代表的な化合物(I)の薬理作用について試験例に示す。

【0065】試験例1. あえぎ(Gasping)の持続時間延長作用

【0066】試験化合物を体重20～22gの雄性ddyマウスに対して、経口または腹腔内に投与した。経口投与は薬物投与1時間後、腹腔内投与は30分後にそれぞれマウスを断頭し、断頭時より切り落された頭のGaspingが停止するまでの時間を測定した。試験化合物投与群*40

*と生理食塩水投与の対照群のあえぎの持続時間をシュエーデントのも検定により比較し、試験化合物投与により対照群に対して危険率5%未満(p<0.05)で有意な持続時間の延長が生じた場合に脳保護作用があると認定した。結果は有意差を示す最小有効量(MED)で第3表に示した。

【0067】

【表7】

第3表²³

24

化合物番号	投与経路	MED (mg/kg)	化合物番号	投与経路	MED (mg/kg)
2	ip	6.3	20	ip	12.5
3	po	50	21	ip	12.5
4	ip	12.5	22	ip	50
6	ip	6.3	25	ip	0.8
7	po	12.5	27	ip	0.8
8	ip	12.5	28	ip	3.2
9	po	25	32	po	6.3
11	po	25	33	ip	1.6
13	ip	0.8	34	po	12.5
16	ip	12.5	35	ip	12.5

ip : 腹腔内投与

po : 経口投与

【0068】

* * 【表8】

第3表-2

化合物番号	投与経路	MED (mg/kg)	化合物番号	投与経路	MED (mg/kg)
36	po	12.5	46	ip	1.6
38	po	6.3	47	ip	1.6
39	ip	0.2	48	ip	25
40	ip	0.8	49	ip	50
41	ip	0.8	50	ip	50
42	ip	3.2	51	po	3.2
43	ip	0.8	52	ip	6.3
44	ip	0.4	53	po	6.3
45	ip	1.6	55	ip	25

ip : 腹腔内投与

po : 経口投与

【0069】試験例2. 遅発性神経細胞壊死抑制作用

【0070】虚血による遅発性海馬神経変性に対する各試験化合物の作用を次のように検討した。8~10週齢の雄性スナネズミを用い、エーテル麻酔下に両側総頸動脈を露出させ、クレンメで該動脈を5分間閉塞した。血流再開と同時に生理食塩水に溶解した試験化合物30mg/kgを腹腔内投与した。また、対照群には生理食塩水のみを投与した。血流再開後7日目に3.8%緩衝ホルマリン溶液で灌流固定後に大脳を摘出し、病理標本を作成した。神経細胞障害の判定は、アレグマの1.9-2.1mm後方に相当するヘマトキシリン-エオジン染色前頭断片 *50

40* (3~4 μ m)の各海馬のCA1錐体細胞の0.7mm長に正常像を示す錐体細胞数を数えて行なった。試験化合物投与群と対照群の正常錐体細胞数に有意(p<0.05)な差を認めた場合を、遅発性神経細胞壊死に対する抑制作用ありとした。結果は有意差を示す最小有効量(MED)で第4表に示した。

【0071】

【表9】

第4表 27

化合物番号	MED (mg/kg)
39	3
40	10

【0072】化合物(I)またはその塩は、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤等の通常適用される剤形に調製して経口的に、あるいは筋肉内注射、静脈内注射、動脈内注射、点滴等による注射剤、坐剤による直腸内投与のような非経口的投与で投与することができる。それらの経口的または非経口的に投与する剤形の製剤化には、通常知られた方法が適用され、例えば、各種の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、懸濁化剤、等張化剤、乳化剤等を含有していてもよい。

【0073】賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、懸濁化剤、等張化剤、乳化剤等として使用する製剤用担体としては、例えば、水、注射用蒸留水、生理食塩水、グルコース、フラクトース、白糖、マンニット、ラクトース、でん粉、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等があげられる。

【0074】投与量は経口等で1~900 mg/60kg/日が適当であり、非経口投与の場合は1~900 mg/60kg/日が適当である。

【0075】以下に実施例、参考例をもって、本発明の態様を示す。

【0076】

【実施例】

【0077】実施例1。

3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-4-フェニルスルホニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物1)および3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物38)

【0078】3-(2-クロロエチル)-2-オキソ-4-フェニルスルホニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物a) 4.0 g (11.4 mmol)をTHF 100 mlに溶かし、テトラブチルアンモニウムブロミド3.7 g (11.4 mmol)、トリエ

28

チルアミン4.8 ml (34.2 mmol)および1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン4.4 g (22.8 mmol)を加えて40時間加熱還流した。溶媒を留去し、水を加えて酢酸エチルにて抽出し、洗浄し、乾燥した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール100:1)にて精製した。最初の分画として化合物1の遊離塩基が1.58 g (収率27%)、また2番目の分画として化合物38の遊離塩基が1.84 g (収率44%)、いずれも黄色非結晶性物質として得られた。

【0079】化合物1の遊離塩基1.58 gをメタノールに溶かし、これに塩化水素で飽和したメタノールを氷冷下加えた。溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、化合物1を塩酸塩として1.44 g (収率72%)得た。また、化合物38も同様の方法で塩酸塩として得た。

【0080】(化合物1)。

融点: 108-109℃。

元素分析: C₂₇H₃₀N₄O₄S · 2HCl · 3.3H₂Oとして。

計算値(%): C 50.75, H 6.09, N 8.76。

実測値(%): C 50.73, H 5.99, N 8.54。

IR (KBr) cm⁻¹: 1689, 1500, 1169, 755, 594。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ(ppm): 1.55-1.85(2H, m) 2.45-2.70(6H, m) 2.90-3.10(4H, m) 3.80(3H, s) 4.83(1H, dd, J=8Hz, 4.5Hz) 6.55-7.90(13H, m)。

【0081】(化合物38)。

融点: 120-121℃。

元素分析: C₂₁H₂₄N₄O₂ · 2HCl · 3H₂Oとして。

計算値(%): C 51.33, H 6.56, N 11.40。

実測値(%): C 51.19, H 6.21, N 10.98。

IR (KBr) cm⁻¹: 1662, 1611, 1503, 1262, 756。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ(ppm): 2.70-2.95(4H, m) 3.00-3.30(8H, m) 3.90(3H, s) 6.75-7.03(4H, m) 7.23-7.54(3H, m) 7.85(1H, dd, J=8Hz, 1Hz)。

【0082】実施例2。

3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-1-メチル-2-オキソ-4-フェニルスルホニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物2)および3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物39)

【0083】3-(2-クロロエチル)-1-メチル-2-オキソ-4-フェニルスルホニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物b) 2.0 g

29

(5.48mmol)を化合物aの代わりに用いる以外は実施例1の方法に準じて化合物2の遊離塩基を無色油状物として1.28g(収率45%)、また化合物39の遊離塩基を淡黄色固体として1.06g(収率51%)得た。化合物2および化合物39の遊離塩基は各々を実施例1の方法に準じて塩酸塩とした。

【0084】(化合物2)。

融点: 82-83℃。

元素分析: $C_{28}H_{32}N_4O_4 \cdot S \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ として。

計算値(%): C 57.57, H 6.21, N 9.59。

実測値(%): C 57.51, H 6.33, N 9.65。

IR (KBr) cm^{-1} : 1679, 1500, 1171, 757, 590。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.50-1.90(2H, m) 2.40-2.77(6H, m) 2.68(3H, s) 2.93-3.20(4H, m) 3.87(3H, s) 4.93(1H, dd, J=9Hz, 6Hz) 6.77-7.50(12H, m) 7.77(1H, dd, J=7.5Hz, 2Hz)。

【0085】(化合物39)。

融点: 120-121℃。

元素分析: $C_{22}H_{26}N_4O_2 \cdot HCl \cdot 2.5H_2O$ として。

計算値(%): C 57.45, H 7.01, N 12.18。

実測値(%): C 57.39, H 6.81, N 11.90。

IR (KBr) cm^{-1} : 1645, 1503, 756。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 2.70-2.95(4H, m) 3.00-3.30(8H, m) 3.90(3H, s) 6.75-7.03(4H, m) 7.23-7.54(3H, m) 7.85(1H, dd, J=8Hz, 1Hz)。

【0086】実施例3。

3-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-4-フェニルスルホニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物3)および3-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物51)。

【0087】1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンにかえて1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを用いる以外は、実施例1の方法に準じて化合物3及び化合物51を塩酸塩として得た。

【0088】(化合物3)。

融点: 131-132℃。

元素分析: $C_{26}H_{27}FN_4O_3 \cdot S \cdot HCl \cdot 1.8H_2O$ として。

計算値(%): C 55.42, H 5.65, N 9.94。

実測値(%): C 55.50, H 5.80, N 9.76。

IR (KBr) cm^{-1} : 1694, 1510, 1170, 593。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.55-1.85(2H, m) 2.45-2.70(6H, m) 2.95-3.20(4H, m) 4.90(1H, dd, J=8Hz, 4.5Hz) 6.60-7.80(13H, m)。

30

【0089】(化合物51)。

融点: 125-127℃。

元素分析: $C_{20}H_{21}FN_4O \cdot 2HCl \cdot 0.1H_2O$ として。

計算値(%): C 56.11, H 5.70, N 13.09。

実測値(%): C 56.08, H 5.53, N 12.78。

IR (KBr) cm^{-1} : 1662, 1615, 1509, 755。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 2.66-2.83(4H, m) 2.98-3.30(8H, m) 6.76-6.97(4H, m) 7.20-7.45(3H, m) 7.78(1H, dd, J=8Hz, 1Hz)。

【0090】実施例4。

3-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-1-メチル-2-オキソ-4-フェニルスルホニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物4)および3-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物52)。

【0091】1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンにかえて1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを用いる以外は、実施例2の方法に準じて化合物4及び化合物52を塩酸塩として得た。

【0092】(化合物4)。

融点: 97-98℃。

元素分析: $C_{27}H_{29}FN_4O_3 \cdot S \cdot HCl \cdot 1.3H_2O$ として。

計算値(%): C 57.05, H 5.78, N 9.86。

実測値(%): C 57.07, H 5.91, N 9.76。

IR (KBr) cm^{-1} : 1674, 1510, 1170, 759, 590。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.55-1.93(2H, m) 2.45-2.65(6H, m) 2.67(3H, s) 3.00-3.22(4H, m) 4.96(1H, dd, J=9Hz, 6Hz) 6.77-7.50(12H, m) 7.77(1H, dd, J=7.5Hz, 2Hz)。

【0093】(化合物52)。

融点: 110-112℃。

元素分析: $C_{21}H_{23}FN_4O \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ として。

計算値(%): C 58.67, H 6.33, N 13.03。

実測値(%): C 58.74, H 6.15, N 12.55。

IR (KBr) cm^{-1} : 1649, 1603, 1510, 755。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 2.70-2.95(4H, m) 3.10-3.40(8H, m) 3.80(3H, s) 6.80-6.98(4H, m) 7.25-7.65(3H, m) 7.86(1H, dd, J=8Hz, 1Hz)。

【0094】実施例5。

3-{2-[4-(2-ピリミジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-4-フェニルスルホニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物5)および3-{2-[4-(2-ピリミジル)-

31

1-ピペラジニル}エチル}-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物54)

【0095】1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンにかえて1-(2-ピリミジル)ピペラジンをを用いる以外は、実施例1の方法に準じて化合物5及び化合物54を塩酸塩として得た。

【0096】(化合物5)。

融点: 71-72℃。

元素分析: $C_{24}H_{26}N_6O_3S \cdot 2HCl \cdot 1.3H_2O$ として。

計算値(%): C 50.14, H 5.36, N 14.62。

実測値(%): C 50.13, H 5.48, N 14.57。

IR (KBr) cm^{-1} : 1687, 1621, 1351, 594。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.60-1.90(2H, m) 2.40-2.70(6H, m) 3.70-3.9

0(4H, m) 4.90(1H, dd, J=8Hz, 4.5Hz) 6.47(1H, t, J=4.5Hz)

7.1-7.9(9H, m) 8.30(2H, d, J=4.5Hz)。

【0097】(化合物54)。

融点: 104-105℃。

元素分析: $C_{18}H_{20}N_6O \cdot 1.5HCl \cdot 1.6H_2O$ として。

計算値(%): C 51.49, H 5.93, N 20.01。

実測値(%): C 51.62, H 6.07, N 19.64。

IR (KBr) cm^{-1} : 1661, 1609, 1347, 762。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 2.55-2.75(4H, m) 2.85-3.30(4H, m) 3.70-3.9

0(4H, m) 6.43(1H, t, J=4.5Hz) 7.2-7.4(3H, m) 7.75(1H, d

d, J=8Hz, 1Hz) 8.25(2H, d, J=4.5Hz)。

【0098】実施例6。

3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル}エチル}-4-メチルスルホニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物6)

【0099】化合物aにかえて3-(2-クロロエチル)-4-メチルスルホニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物c)を用いる以外は、実施例1の方法に準じて化合物6を塩酸塩として得た。

【0100】(化合物6)。

融点: 80℃。

元素分析: $C_{22}H_{28}N_4O_4S \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として。

計算値(%): C 48.53, H 6.12, N 10.29。

実測値(%): C 48.71, H 6.39, N 9.84。

IR (KBr) cm^{-1} : 1683, 1499, 1161, 755。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.70-2.10(2H, m) 2.45-2.70(6H, m) 2.77(3

H, s) 2.90-3.20(4H, m) 3.85(3H, s) 4.89(1H, dd, J=8Hz,

4.5Hz) 6.9-7.4(7H, m) 7.68(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz)

【0101】実施例7。

32

3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル}エチル}-1-メチル-4-メチルスルホニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物7)

【0102】化合物aにかえて3-(2-クロロエチル)-1-メチル-4-メチルスルホニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物d)を用いる以外は、実施例1の方法に準じて化合物7を塩酸塩として得た。

10 【0103】(化合物7)。

融点: 89-91℃。

元素分析: $C_{23}H_{30}N_4O_4S \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$ として

計算値(%): C 54.61, H 6.42, N 11.08。

実測値(%): C 54.54, H 6.70, N 11.06。

IR (KBr) cm^{-1} : 1668, 1501, 1160, 500。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.50-1.90(2H, m) 2.45-2.65(6H, m) 2.73(3H,

s) 2.95-3.20(4H, m) 3.40(3H, s) 3.86(3H, s) 4.93(1H, d

d, J=8Hz, 4Hz) 6.9-7.8(8H, m)。

【0104】実施例8。

3-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル}エチル}-4-メチルスルホニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物8)

【0105】化合物aにかえて化合物cを用い、また1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンにかえて1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンをを用いる以外は、実施例1の方法に準じて化合物8を塩酸塩として得た。

【0106】(化合物8)。

融点: 113℃。

元素分析: $C_{21}H_{25}FN_4O_3S \cdot HCl \cdot 1.2H_2O$ として。

計算値(%): C 51.41, H 5.83, N 11.42。

実測値(%): C 51.41, H 5.90, N 11.16。

IR (KBr) cm^{-1} : 1682, 1510, 1161, 763, 547。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.55-1.90(2H, m) 2.40-2.65(6H, m) 2.77(3H,

40 s) 2.92-3.10(4H, m) 4.90(1H, dd, J=8Hz, 4.5Hz) 6.8-7.3

(7H, m) 7.67(1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz)。

【0107】実施例9。

3-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル}エチル}-1-メチル-4-メチルスルホニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物9)

【0108】化合物aにかえて化合物cを用い、また1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンにかえて1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンをを用いる以外は、実施例1の方法に準じて化合物9の塩酸塩を得た。

50

【0109】(化合物9)。

融点: 125°C。

元素分析: $C_{22}H_{27}FN_4O_3 \cdot S \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$ として。

計算値(%): C 53.51, H 5.96, N 11.35。

実測値(%): C 53.47, H 6.11, N 10.88。

IR (KBr) cm^{-1} : 1673, 1511, 1160, 501。

NMR (CDCl₃-DMSO-d₆) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.55-1.95(2H, m) 2.35-2.65(6H, m) 2.78(3H, s) 2.90-3.20(4H, m) 3.42(3H, s) 4.91(1H, m) 6.8-7.8(8H, m)。

【0110】実施例10。

3- {2- [4- (4-フルオロフェニル) -1-ピペラジニル] エチル} -1-イソブチル-4-メチルスルホニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物10) および 3- {2- [4- (4-フルオロフェニル) -1-ピペラジニル] エチル} -1-イソブチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物53)

【0111】化合物aにかえて3- (2-クロロエチル) -1-イソブチル-4-メチルスルホニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物e)を用い、また1- (2-メトキシフェニル) ピペラジンにかえて1- (4-フルオロフェニル) ピペラジンをを用いる以外は、実施例1の方法に準じて化合物10及び化合物53を塩酸塩として得た。

【0112】(化合物10)。

融点(遊離塩基として): 148-150°C。

元素分析: $C_{25}H_{33}FN_4O_3 \cdot S \cdot HCl \cdot 2.5H_2O$ として。

計算値(%): C 52.67, H 6.89, N 9.83。

実測値(%): C 52.63, H 6.92, N 9.59。

IR (KBr) cm^{-1} (遊離塩基として): 1677, 1511, 1325, 1148, 773, 515。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 0.90(3H, d, J=6Hz) 0.96(3H, d, J=6Hz) 1.62-1.90(2H, m) 2.07(1H, m) 2.40-2.60(6H, m) 2.78(3H, s) 2.95-3.15(4H, m) 3.65(1H, dd, J=12Hz, 6Hz) 3.95(1H, J=12Hz, 7.5Hz) 4.88(1H, dd, J=9Hz, 6Hz) 6.8-7.35(7H, m) 7.60(1H, dd, J=7Hz, 2Hz)。

【0113】(化合物53)。

融点(遊離塩基として): 90-93°C。

元素分析: $C_{24}H_{29}FN_4O_3 \cdot HCl \cdot 2.6H_2O$ として。

計算値(%): C 58.61, H 7.21, N 11.39。

実測値(%): C 58.63, H 6.99, N 11.12。

IR (KBr) cm^{-1} (遊離塩基として): 1664, 1602, 1513, 1240, 825, 749。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.00(6H, d, J=7.5Hz) 2.20(1H, m) 2.55-2.85(4H, m) 2.90-3.32(8H, m) 4.10(2H, d, J=9Hz) 6.73-7.10(4H, m) 7.20-7.60(3H, m) 7.85(1H, dd, J=8Hz, 1Hz)

【0114】実施例11。

4-アリルオキシカルボニル-3- {2- [4- (2-メトキシフェニル) -1-ピペラジニル] エチル} -2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物11)

【0115】4-アリルオキシカルボニル-3- (2-メチルスルホニルオキシエチル) -2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物f) 20 0.96g (59.2mmol) をTHF 200ml に溶かし、テトラブチルアンモニウムブロミド 19g (59.2mmol)、トリエチルアミン 25ml (178mmol) および (2-メトキシフェニル) ピペラジン 23g (118mmol) を加えて12時間加熱還流した。溶媒を留去し、水を加えて酢酸エチルにて抽出し、洗浄、乾燥した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム: メタノール 50:1) にて精製し褐色油状物の標記化合物 19.81g (収率74%) を得た。遊離塩基 1.99g (4.22mmol) を酢酸エチルに溶かし、氷冷下塩化水素により飽和した酢酸エチルを加えた。析出した結晶を濾取しメタノールにて洗浄し、乾燥すると、化合物11を塩酸塩として1.68g (収率74%) 得た。

【0116】(化合物11)。

融点: 99-101°C。

元素分析: $C_{25}H_{30}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 3.0H_2O$ として。

計算値(%): C 55.50, H 6.89, N 10.36。

実測値(%): C 55.61, H 6.66, N 10.18。

IR (KBr) cm^{-1} : 1690, 1504, 753。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.72-2.07(2H, m) 2.33-2.67(6H, m) 2.90-3.20(4H, m) 3.83(3H, s) 4.72(2H, brd, J=6Hz) 5.10-5.52(3H, m) 5.77-6.23(1H, m) 6.82-7.23(7H, m) 7.63(1H, m)

【0117】実施例12

4-アリルオキシカルボニル-3- {2- [4- (4-フルオロフェニル) -1-ピペラジニル] エチル} -2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物19)

【0118】1- (2-メトキシフェニル) ピペラジンにかえて1- (4-フルオロフェニル) ピペラジンをを用いる以外は、実施例11の方法に準じて化合物19を塩酸塩として得た。

【0119】(化合物19)。

融点: 78-80°C。

元素分析: $C_{24}H_{26}FN_4O_3 \cdot HCl \cdot 2.5H_2O$ として。

35

計算値(%) : C 55.54, H 6.21, N 10.80。
 実測値(%) : C 55.58, H 6.48, N 10.72。
 IR (KBr) cm^{-1} : 1690, 1506, 759。
 NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。
 δ (ppm) : 1.67-2.00(2H, m) 2.23-2.73(6H, m) 2.93-3.27(4H, m) 4.75(2H, brd, J=6Hz) 5.12-5.50(3H, m) 5.77-6.27(1H, m) 6.73-7.27(7H, m) 7.70(1H, m)。

【0120】実施例13。

4-アリルオキシカルボニル-3-{2-[4-(2-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物23)

【0121】1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンにかえて1-(2-クロロフェニル)ピペラジンをを用いる以外は、実施例11の方法に準じて化合物23を得た。

【0122】(化合物23)。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。
 δ (ppm) : 1.75-2.00(2H, m) 2.32-2.70(6H, m) 2.86-3.20(4H, m) 4.72(2H, brd, J=6Hz) 5.15-5.50(3H, m) 5.78-6.23(1H, m) 6.83-7.42(7H, m) 7.69(1H, dd, J=8Hz, 1Hz)。

【0123】実施例14。

4-アリルオキシカルボニル-1-シクロヘキシルメチル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物15)

【0124】化合物11を19.8g(44mmol)メチルエチルケトン500mlに溶かし、これに炭酸セシウム28.7g(88mmol)とp-トルエンスルホン酸シクロヘキシルメチル17.7g(66mmol)を加えて、48時間加熱還流した。冷却後、反応液を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 1:1)により精製し褐色油状の化合物15を遊離塩基として10.42g(収率43%)得た。

【0125】NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm) : 0.90-2.00(13H, m) 2.36-2.65(6H, m) 2.95-3.15(4H, m) 3.65-3.90(2H, m) 3.85(3H, s) 4.70(2H, brd, J=6Hz) 5.06-5.45(3H, m) 5.80-6.20(1H, m) 6.85-7.20(7H, m) 7.60(1H, m)。

【0126】実施例15。

4-アリルオキシカルボニル-1-ベンジル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物18)

【0127】化合物11を4.0g(8.9mmol)ジメチルホルムアミド50mlに溶かし、氷冷下3当量の水素化ナトリウム0.64gを加えて10分間攪拌した。これに臭化ベンジル1.1ml(8.9mmol)

36

を適下し、室温で1時間反応させた。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を洗浄、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 100:1)により精製し褐色油状物として標記化合物3.26g(収率68%)を得た。この遊離塩基1.5g(2.78mmol)を、ジエチルエーテルに溶かしこれに氷冷下塩化水素で飽和した酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取した。この結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、乾燥すると化合物18を塩酸塩として1.49g(収率89%)得た。

【0128】(化合物18)。

融点: 79-81°C。

元素分析: C₃₂H₃₆N₄O₄ · HCl · 1.5H₂Oとして。

計算値(%) : C 63.62, H 6.67, N 9.27。

実測値(%) : C 63.57, H 6.89, N 9.19。

IR (KBr) cm^{-1} : 1706, 1673, 1502, 1392, 753。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm) : 1.70-2.00(2H, m) 2.36-2.66(6H, m) 2.95-3.10(4H, m) 3.80(3H, s) 4.65(2H, brd, J=6Hz) 4.80(1H, d, J=15Hz) 5.13-5.45(3H, m) 5.35(1H, d, J=15Hz) 5.77-6.25(1H, m) 6.70-7.35(12H, m) 7.58(1H, m)。

【0129】実施例16。

4-アリルオキシカルボニル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物12)

【0130】臭化ベンジルにかえてよう化プロピルを用いる以外は、実施例15の方法に準じて化合物12を遊離塩基として得た。

【0131】(化合物12)。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm) : 0.96(3H, t, J=7Hz) 1.46-1.90(6H, m) 2.35-2.70(6H, m) 2.96-3.15(4H, m) 3.82(3H, s) 3.88(2H, t, J=7Hz) 4.68(2H, brd, J=6Hz) 5.50-5.45(3H, m) 5.72-6.18(1H, m) 6.72-7.19(7H, m) 7.58(1H, m)。

【0132】実施例17。

4-アリルオキシカルボニル-1-ブチル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物13)

【0133】臭化ベンジルにかえてよう化ブチルを用いる以外は、実施例15の方法に準じて化合物13を塩酸塩として得た。

【0134】(化合物13)。

融点: 79-80°C。

元素分析: C₂₉H₃₈N₄O₄ · 2HCl · 2H₂Oとして。

計算値(%) : C 56.58, H 7.20, N 9.10。

37

実測値(%) : C 56.63, H 7.14, N 9.29.

IR (KBr) cm^{-1} : 1667, 1504, 756.

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として).

δ (ppm) : 0.98(3H, t, J=7.5Hz) 1.15-2.00(6H, m) 2.38-2.70(6H, m) 2.96-3.20(4H, m) 3.38(3H, s) 3.95(2H, t, J=6Hz) 4.75(2H, brd, J=6Hz) 5.13-5.48(3H, m) 5.77-6.25(1H, m) 6.80-7.35(7H, m) 7.73(1H, m).

【0135】実施例18.

4-アリルオキシカルボニル-1-シクロプロピルメチル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-
10 ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物14)

【0136】臭化ベンジルにかえてプロモメチルシクロプロパンを用いる以外は、実施例15の方法に準じて化合物14を遊離塩基として得た。

【0137】(化合物14).

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として).

δ (ppm) : 0.36-0.66(4H, m) 1.00-1.32(1H, m) 1.60-2.00(2H, m) 2.35-2.74(6H, m) 2.96-3.15(4H, m) 3.82(3H, s) 3.88(2H, dist.-d) 4.70(2H, brd, J=6Hz) 5.05-5.45(3H, m) 5.72-6.18(1H, m) 6.75-7.20(7H, m) 7.63(1H, m).

【0138】実施例19.

4-アリルオキシカルボニル-1-エトキシカルボニルメチル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-
10 ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物16).

【0139】臭化ベンジルにかえてプロモ酢酸エチルを用いる以外は、実施例15の方法に準じて化合物16を塩酸塩として得た。

【0140】(化合物16).

融点: 90°C.

元素分析: C₂₉H₃₆N₄O₆ · 2HCl · 3.7H₂O として.

計算値(%) : C 51.51, H 6.77, N 8.29.

実測値(%) : C 51.53, H 6.62, N 8.53.

IR (KBr) cm^{-1} : 1661, 1504, 754.

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として).

δ (ppm) : 1.28(3H, t, J=7.5Hz) 1.55-1.96(2H, m) 2.37-2.71(6H, m) 2.88-3.20(4H, m) 3.83(3H, s) 4.25(2H, q, J=7.5Hz) 4.28(1H, d, J=18Hz) 4.73(2H, brd, J=6Hz) 4.98(1H, d, J=18Hz) 5.18-5.52(3H, m) 5.78-6.25(1H, m) 6.78-7.29(7H, m) 7.73(1H, m).

【0141】実施例20.

4-アリルオキシカルボニル-1-エトキシエチル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-
10 ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物17)

【0142】臭化ベンジルにかえて2-ブプロモエチルエチルエーテルを用いる以外は、実施例15の方法に準じて

38

て化合物17を遊離塩基として得た。

【0143】(化合物17).

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として).

δ (ppm) : 1.16(3H, t, J=7.5) 1.53-1.96(2H, m) 2.35-2.68(6H, m) 3.96-3.18(4H, m) 3.47(2H, q, J=7.5Hz) 3.66(2H, t, J=6Hz) 3.82(3H, s) 4.07(2H, q, J=6Hz) 4.68(2H, brd, J=6Hz) 5.06-5.46(3H, m) 5.73-6.20(1H, m) 6.75-7.30(7H, m) 7.60(1H, m).

【0144】実施例21.

4-アリルオキシカルボニル-1-ブチル-3-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-
10 ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物20)

【0145】化合物11を化合物19にかえ、臭化ベンジルにかえてよう化ブチルを用いる以外は、実施例15の方法に準じて化合物20を塩酸塩として得た。

【0146】(化合物20).

融点: 132-133°C

元素分析: C₂₈H₃₅FN₄O₃ · HCl · 2H₂O として.

計算値(%) : C 59.30, H 7.11, N 9.88.

実測値(%) : C 59.32, H 7.21, N 9.57.

IR (KBr) cm^{-1} : 1708, 1669, 1511, 1394, 759.

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として).

δ (ppm) : 0.92(3H, t, J=7Hz) 1.16-1.96(6H, m) 2.25-2.56(6H, m) 2.90-3.10(4H, m) 3.90(2H, t, J=9Hz) 4.67(2H, brd, 6Hz) 5.06-5.43(3H, m) 5.70-6.16(1H, m) 6.70-7.23(7H, m) 7.58(1H, m).

30 【0147】実施例22.

4-アリルオキシカルボニル-1-エトキシカルボニルメチル-3-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-
10 ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物21)

【0148】化合物11を化合物19にかえ、臭化ベンジルにかえてプロモ酢酸エチルを用いる以外は、実施例15の方法に準じて化合物21の塩酸塩を得た。

【0149】(化合物21).

融点: 74-76°C.

元素分析: C₂₈H₃₃FN₄O₅ · HCl · 1.5H₂O として.

計算値(%) : C 57.36, H 6.33, N 9.56.

実測値(%) : C 57.32, H 6.32, N 9.40.

IR (KBr) cm^{-1} : 1690, 1511, 1393, 761.

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として).

δ (ppm) : 1.26(3H, t, J=7.5Hz) 1.50-1.93(2H, m) 2.30-2.63(6H, m) 2.95-3.16(4H, m) 4.20(2H, q, J=7.5Hz) 4.25(1H, d, J=18Hz) 4.66(2H, brd, J=6Hz) 4.95(1H, d, J=18Hz) 5.13-5.42(3H, m) 5.72-6.18(1H, m) 6.60-7.20(7H, m)

7.62(1H, m)。

【0150】実施例23。

4-アリルオキシカルボニル-1-ベンジル-3-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物22)

【0151】化合物11を化合物19にかえる以外は、実施例15の方法に準じて化合物22を塩酸塩として得た。

【0152】(化合物22)。

融点: 105-106℃。

元素分析: $C_{31}H_{33}FN_4O_3 \cdot HCl \cdot 1.4H_2O$ として。

計算値(%): C 63.08, H 6.28, N 9.49。

実測値(%): C 63.09, H 6.27, N 9.45。

IR (KBr) cm^{-1} : 1711, 1680, 1511, 1393, 759。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.55-2.00(2H, m) 2.32-2.65(6H, m) 2.95-3.18(4H, m) 4.70(2H, brd, J=6Hz) 4.86(1H, d, J=15Hz) 5.18-5.57(4H, m) 5.73-6.17(1H, m) 6.78-7.40(12H, m) 7.70(1H, m)。

【0153】実施例24。

4-アリルオキシカルボニル-3-{2-[4-(2-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物24)

【0154】化合物11を化合物23にかえ、臭化ベンジルにかえてよう化メチルを用いる以外は、実施例15の方法に準じて化合物24を得た。

【0155】(化合物24)。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.73-2.00(2H, m) 3.32-2.70(6H, m) 2.90-3.10(4H, m) 3.42(3H, s) 4.74(2H, brd, J=6Hz) 5.15-5.52(3H, m) 5.77-6.30(1H, m) 6.95-7.45(7H, m) 7.70(1H, dd, J=8Hz, 1Hz)。

【0156】実施例25。

1-シクロヘキシルメチル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物31)

【0157】化合物15を8.96g(16.4mmol) THF 150mlに溶かし、0℃に冷却した。アルゴンガス雰囲気下で、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム0.3gを加え、さらに水素化トリブチルすず5.2ml(19.2mmol)を少量ずつ加えた。0℃で2時間攪拌したのち、溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル 1:1)にて精製し、6.62gの淡黄色油状物として化合物31を得た(収率87%)。

【0158】(化合物31)。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.00-1.90(11H, m) 1.96-2.20(2H, m) 2.55-2.90(6H, m) 3.05-3.30(4H, m) 3.86(3H, s) 3.70-4.00(3H, m) 5.5-6.2(1H, br, NH) 6.60-7.05(8H, m)。

【0159】実施例26。

3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物25)

10 【0160】化合物15を化合物11にかえる以外は、実施例25の方法に準じて化合物25を得た。遊離塩基 1.6g(4.37mmol)を、ジエチルエーテルと酢酸エチルの混合溶媒に溶かし、塩化水素で飽和した酢酸エチルを氷冷下加え、析出した結晶を濾取した。化合物25を塩酸塩として1.16g(収率58%)得た。

【0161】(化合物25)。

融点: 110-112℃

元素分析: $C_{21}H_{26}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.1H_2O$ として。

20 計算値(%): C 54.93, H 6.63, N 12.20。

実測値(%): C 55.03, H 6.69, N 11.96。

IR (KBr) cm^{-1} : 1668, 1501, 753。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.88-2.22(2H, m) 2.40-2.90(6H, m) 2.95-3.28(4H, m) 3.85(3H, s) 3.98(1H, dd, J=8Hz, 6Hz) 5.70(1H, brs, NH) 6.55-7.20(8H, m) 9.18(1H, brs, NH)

【0162】実施例27。

1-プロピル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物26)。

30 【0163】化合物15を化合物12にかえる以外は、実施例25の方法に準じて化合物26を遊離塩基として得た。

【0164】(化合物26)。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 0.96(3H, t, J=7Hz) 1.44-2.22(4H, m) 2.40-2.90(6H, m) 3.02-3.25(4H, m) 3.85(3H, s) 3.85-4.05(3H, m) 6.55-7.10(8H, m)。

40 【0165】実施例28。

1-ブチル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物27)。

【0166】化合物11を化合物13にかえる以外は、実施例26の方法に準じて化合物27を塩酸塩として得た。

【0167】(化合物27)。

融点: 93℃。

50 元素分析: $C_{25}H_{34}N_4O_2 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ と

41

して。

計算値(%) : C 62.01, H 7.87, N 11.57。

実測値(%) : C 62.08, H 7.87, N 11.42。

IR (KBr) cm^{-1} : 1640, 1600, 1501, 1243, 748。NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。 δ (ppm) : 0.98(3H, t, J=7Hz) 1.18-1.85(4H, m) 1.90-2.20(2H, m) 2.32-2.93(6H, m) 2.96-3.33(4H, m) 3.89(3H, s) 3.80-4.08(3H, m) 5.84(1H, brs, NH) 6.62-7.20(8H, m)。

【0168】実施例29。

1-エトキシカルボニルメチル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物28)。

【0169】化合物11を化合物16にかえる以外は、実施例26の方法に準じて化合物28を塩酸塩として得た。

【0170】(化合物28)。

融点 : 113℃。

元素分析 : C₂₅H₃₂N₄O₄ · HCl · 1.5H₂Oとして。

計算値(%) : C 58.19, H 7.03, N 10.86。

実測値(%) : C 58.23, H 6.87, N 10.74。

IR (KBr) cm^{-1} : 1734, 1651, 1602, 1502, 1020, 750。NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。 δ (ppm) : 1.27(3H, t, J=7.5Hz) 1.95-2.18(2H, m) 2.46-2.80(6H, m) 2.95-3.22(4H, m) 3.83(3H, s) 3.90-4.10(1H, m) 4.20(2H, q, J=7.5Hz) 4.60(2H, s) 6.55-7.00(8H, m)。

【0171】実施例30。

1-エトキシエチル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物29)。

【0172】化合物15を化合物17にかえる以外は、実施例25の方法に準じて化合物29を遊離塩基として得た。

【0173】(化合物29)。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。 δ (ppm) : 1.26(3H, t, J=7.5Hz) 1.96-2.20(2H, m) 2.50-2.96(6H, m) 3.05-3.30(4H, m) 3.50(2H, t, J=7.5Hz) 3.65(2H, t, J=6.5Hz) 3.85(3H, s) 3.90-4.10(1H, m) 4.09(2H, t, J=6.5Hz) 5.50-6.20(1H, br, NH) 6.60-7.20(8H, m)。

【0174】実施例31。

1-シクロプロピルメチル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物30)。

42

【0175】化合物15を化合物14にかえる以外は、実施例25の方法に準じて化合物30を遊離塩基として得た。

【0176】(化合物30)。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。 δ (ppm) : 0.40-0.66(4H, m) 1.00-1.40(1H, m) 1.92-2.20(2H, m) 2.45-2.90(6H, m) 3.00-3.30(4H, m) 3.86(3H, s) 3.75-4.00(3H, m) 6.55-7.15(8H, m)。

【0177】実施例32。

10 1-ベンジル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物32)。

【0178】化合物11を化合物18にかえる以外は、実施例26の方法に準じて化合物32を塩酸塩として得た。

【0179】(化合物32)。

融点 : 95-96℃。

元素分析 : C₂₈H₃₂N₄O₂ · HCl · 2.6H₂Oとして。

20 計算値(%) : C 62.29, H 7.13, N 10.38。

実測値(%) : C 62.39, H 6.86, N 10.11。

IR (KBr) cm^{-1} : 1645, 1600, 1501, 1453, 751。NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。 δ (ppm) : 2.05-2.30(2H, m) 2.55-3.00(6H, m) 3.10-3.28(4H, m) 3.90(3H, s) 4.00-4.18(1H, m) 5.18(2H, ABq, J=16Hz) 6.68-7.09(8H, m) 7.30(5H, s)。

【0180】実施例33。

30 3-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物33)。

【0181】化合物11を化合物19にかえる以外は、実施例26の方法に準じて化合物33を塩酸塩として得た。

【0182】(化合物33)。

融点 : 92-94℃。

元素分析 : C₂₀H₂₃FN₄O · HCl · 2.5H₂Oとして。

40 計算値(%) : C 55.11, H 6.71, N 12.85。

実測値(%) : C 55.01, H 6.31, N 12.68。

IR (KBr) cm^{-1} : 1668, 1511, 756。NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。 δ (ppm) : 1.95-2.17(2H, m) 2.35-2.90(6H, m) 3.00-3.20(4H, m) 3.96(1H, dd, J=8Hz, 6Hz) 5.57(1H, brs, NH) 6.45-7.10(8H, m) 8.25(1H, brs, NH)。

【0183】実施例34。

50 1-ブチル-3-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物

34)

【0184】化合物11を化合物20にかえる以外は、実施例26の方法に準じて化合物34を塩酸塩として得た。

【0185】(化合物34)。

融点: 160-163°C。

IR (KBr) cm^{-1} : 1660, 1603, 1512, 1403, 976, 753。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 0.93(3H, dist., t, J=7Hz) 1.20-1.75(4H, m) 1.85-2.15(2H, m) 2.40-2.80(6H, m) 3.02-3.23(4H, m) 3.75-3.98(3H, m) 5.62(1H, brs, NH) 6.55-7.06(8H, m)

【0186】実施例35。

1-エトキシカルボニルメチル-3-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物35)

【0187】化合物11を化合物21にかえる以外は、実施例26の方法に準じて化合物35を塩酸塩として得た。

【0188】(化合物35)

融点: 130°C (分解)。

元素分析: C₂₄H₂₉FN₄O₃ · 2HCl · H₂Oとして。

計算値(%): C 54.43, H 6.24, N 10.58。

実測値(%): C 54.44, H 6.36, N 10.30。

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1669, 1512, 1394, 1195, 748。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.26(3H, t, J=7.5) 1.90-2.15(2H, m) 2.40-2.80(6H, m) 3.05-3.26(4H, m) 3.90-4.06(1H, m) 4.22(2H, q, J=7.5Hz) 4.60(2H, s) 5.66(1H, brs, NH) 6.50-7.10(8H, m)。

【0189】実施例36。

1-ベンジル-3-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物36)

【0190】化合物11を化合物22にかえる以外は、実施例26の方法に準じて化合物36を塩酸塩として得た。

【0191】(化合物36)。

融点: 185°C。

元素分析: C₂₇H₂₉FN₄O · HCl · 2H₂Oとして。

計算値(%): C 62.72, H 6.62, N 10.84。

実測値(%): C 62.72, H 6.38, N 10.46。

IR (KBr) cm^{-1} : 1668, 1510, 1402, 749。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 2.06-2.28(2H, m) 2.45-2.96(6H, m) 3.10-3.2

6(4H, m) 3.95-4.15(1H, m) 5.13(2H, ABq, J=16Hz) 5.70(1H, brs, NH) 6.60-7.10(8H, m) 7.22(5H, s)。

【0192】実施例37。

3-{2-[4-(2-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物37)

【0193】化合物15を化合物24にかえる以外は、実施例25の方法に準じて化合物37を遊離塩基として得た。

【0194】(化合物37)。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.95-2.25(2H, m) 2.50-2.86(6H, m) 3.08-3.25(4H, m) 3.38(3H, s) 3.98(1H, m) 6.67-7.50(8H, m)。

【0195】実施例38。

1-シクロヘキシルメチル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノキサリンメタンスルホン酸塩(化合物40)

【0196】1-シクロヘキシルメチル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物31) 6.52g (14.1mmol)に、クロロホルム100mlおよびアセトン100mlと、二酸化マンガ20.9g (246mmol)を加えて室温で12時間激しく攪拌した。セライトを用いて吸引ろ過し、ろ液を濃縮後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル1:1)にて精製し、淡黄色結晶として5.32g (収率82%)の化合物40の遊離塩基を得た。

【0197】この遊離塩基5.3g (11.5mmol)をジエチルエーテル100mlに懸濁し、これにメタンスルホン酸1.5ml (23mmol)を加えて10分間室温で攪拌し、析出した結晶をろ取した。この結晶をジエチルエーテルとエタノールの混合溶媒にて再結晶し、化合物40をメタンスルホン酸塩として5.22g (収率82%)白色固体として得た。

【0198】(化合物40)。

融点: 157-159°C。

元素分析: C₂₈H₃₆N₄O₂ · 2CH₃SO₃H · O · 8H₂Oとして。

計算値(%): C 54.00, H 6.89, N 8.39。

実測値(%): C 54.01, H 6.80, N 8.11。

IR (KBr) cm^{-1} : 1663, 1608, 1233, 1155, 1031, 772。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.00-1.90(11H, m) 2.65-2.90(4H, m) 2.95-3.30(8H, m) 3.85(3H, s) 4.10(2H, d, J=8Hz) 6.70-6.95(4H, m) 7.12-7.53(3H, m) 7.78(1H, dd, J=8Hz, 1Hz)。

【0199】実施例39。

3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペ

45

ラジニル}エチル}-2-オキソ-1-プロピル-1,
2-ジヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物43)

【0200】化合物31を化合物26にかえる以外は、
実施例38の方法に準じて化合物43を得た。この遊離
塩基0.41g(1.01mmol)を用いて、ジエチ
ルエーテルと酢酸エチルの混合溶媒に溶かし、これに塩
化水素で飽和した酢酸エチルを氷冷下加えた。析出した
結晶を濾別、乾燥して、化合物43を塩酸塩として0.
41g(収率81%)の白色粉末として得た。

【0201】(化合物43)。

融点: 120-123℃。

元素分析: $C_{24}H_{30}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.3H_2O$
として

計算値(%): C 57.32, H 6.93, N 11.14。

実測値(%): C 57.40, H 6.95, N 11.04。

IR (KBr) cm^{-1} : 1645 1602 1502 1261 756

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.03(3H, t, J=7Hz) 1.55-1.96(2H, m) 2.64-2.
93(4H, m) 2.96-3.32(8H, m) 3.82(3H, s) 4.20(2H, t, J=7.
5Hz) 6.70-7.02(4H, m) 7.15-7.60(3H, m) 7.80(1H, dd, J=

8Hz, 1Hz)。

【0202】実施例40。

1-ブチル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニ
ル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1,
2-ジヒドロキノキサリン メタンスルホン酸塩(化
合物44)

【0203】化合物31を化合物27にかえる以外は、
実施例38の方法に準じて化合物44をメタンスルホン
酸塩として得た。

【0204】(化合物44)。

融点: 143-145℃。

元素分析: $C_{25}H_{32}N_4O_2 \cdot 2CH_3SO_3H \cdot H_2O$
として。

計算値(%): C 51.41, H 6.71, N 8.88。

実測値(%): C 51.45, H 6.75, N 9.00。

IR (KBr) cm^{-1} : 1662, 1604, 1194, 1041, 754

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 0.98(3H, t, J=7Hz) 1.15-1.90(4H, m) 2.65-2.
90(4H, m) 2.92-3.30(8H, m) 3.80(3H, s) 4.21(2H, t, J=7.
5Hz) 6.70-7.00(4H, m) 7.05-7.60(3H, m) 7.75(1H, dd, J=

8Hz, 1Hz)。

【0205】実施例41

1-エトキシカルボニルメチル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニ
ル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1,
2-ジヒドロキノキサリン塩酸塩(化
合物45)。

【0206】化合物26を化合物28にかえる以外は、
実施例39の方法に準じて化合物45を塩酸塩として得

46

た。

【0207】(化合物45)。

融点: 93-94℃。

元素分析: $C_{25}H_{30}N_4O_4 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ とし
て。

計算値(%): C 55.46, H 6.33, N 10.35。

実測値(%): C 55.74, H 6.36, N 10.05。

IR (KBr) cm^{-1} : 1745, 667, 1604, 1264, 1206,
1019, 758。

10 NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.26(3H, t, J=7Hz) 2.73-2.93(4H, m) 3.03-3.
42(8H, m) 3.85(3H, s) 4.23(2H, q, J=7.5Hz) 5.00(2H, s)
6.82-7.08(4H, m) 7.25-7.66(3H, m) 7.81(1H, dd, J=8Hz, 1
Hz)。

【0208】実施例42。

1-エトキシエチル-3-{2-[4-(2-メトキシ
フェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ
-1, 2-ジヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物46)

【0209】化合物26を化合物29にかえる以外は、
実施例39の方法に準じて化合物46を塩酸塩として得
た。

【0210】(化合物46)。

融点: 75-78℃。

元素分析: $C_{25}H_{32}N_4O_3 \cdot 2HCl \cdot 1.8H_2O$
として。

計算値(%): C 55.41, H 6.99, N 10.34。

実測値(%): C 55.38, H 6.88, N 10.15。

IR (KBr) cm^{-1} : 1659, 1604, 1265, 758。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

30 δ (ppm): 1.14(3H, t, J=7.5Hz) 2.73-2.90(4H, m) 2.96-
3.35(8H, m) 3.48(2H, q, J=7.5Hz) 3.85(2H, t, J=6Hz) 3.8
6(3H, s) 4.46(2H, t, J=6Hz) 6.82-7.08(4H, m) 7.26-7.65
(3H, m) 7.82(1H, dd, J=8Hz, 1Hz)。

【0211】実施例43。

1-ベンジル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニ
ル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1,
2-ジヒドロキノキサリン メタンスルホン酸塩(化
合物47)

【0212】化合物31を化合物32にかえる以外は、
実施例38の方法に準じて化合物47をメタンスルホン
酸塩として得た。

【0213】(化合物47)。

融点: 140-143℃。

元素分析: $C_{28}H_{30}N_4O_2 \cdot 2CH_3SO_3H \cdot H_2O$
として。

計算値(%): C 54.20, H 6.06, N 8.43。

実測値(%): C 54.19, H 6.01, N 8.46。

IR (KBr) cm^{-1} : 1658, 1604, 1195, 756。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

50 δ (ppm): 2.55-2.70(4H, m) 2.90-3.25(8H, m) 3.86(3H,

47

s) 5.51(2H,s) 6.65-7.00(4H,m) 7.05-7.55(3H,m) 7.80(1H,dd,J=8Hz,1Hz)。

【0214】実施例44

1-シクロプロピル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物41)

【0215】化合物26を化合物30にかえる以外は、実施例39の方法に準じて化合物41を塩酸塩として得た。

【0216】(化合物41)。

融点: 124-126°C。

元素分析: $C_{25}H_{30}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.4H_2O$ として。

計算値(%): C 58.12, H 6.79, N 10.84。

実測値(%): C 58.25, H 6.81, N 10.56。

IR (KBr) cm^{-1} : 1662, 1651, 1605, 1505, 1264, 1019, 756。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 0.56(4H,d,J=6Hz) 1.12-1.48(1H,m) 2.68-2.90(4H,m) 2.95-3.31(8H,m) 3.85(3H,s) 4.20(2H,d,J=6Hz) 6.78-7.02(4H,m) 7.20-7.55(3H,m) 7.80(1H,dd,J=8Hz,1Hz)。

【0217】実施例45。

3-{2-[4-(2-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物55)

【0218】化合物26を化合物37にかえる以外は、実施例39の方法に準じて化合物55の塩酸塩を得た。

【0219】(化合物55)。

融点: 115-118°C。

元素分析: $C_{21}H_{23}ClN_4O \cdot 2HCl \cdot 2.4H_2O$ として。

計算値(%): C 50.54, H 6.02, N 11.23。

実測値(%): C 50.61, H 6.29, N 10.99。

IR (KBr) cm^{-1} : 1645, 1601, 758。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 2.70-3.30(12H,m) 3.71(3H,s) 6.82-7.60(7H,m) 7.81(1H,m)。

【0220】実施例46。

1-エチル-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物42)

【0221】化合物38を3.0g(8.2mmol)ジメチルホルムアミド100mlに溶かし、氷冷下1.2当量の水素化ナトリウム0.4gを加えて30分間攪拌した。これによるエチル0.66ml(8.2mmol)を適下し、室温で1時間反応させた。さらに60°Cで5時間攪拌の後、反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を洗浄、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール

48

100:1)により精製し褐色油状物として標記化合物0.97g(収率30%)を得た。この遊離塩基を、ジエチルエーテルと酢酸エチルの混合溶媒に溶かし、これに氷冷下塩化水素で飽和した酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取した。この結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、乾燥すると化合物42を塩酸塩として1.1g(収率89%)得た。

【0222】(化合物42)。

融点: 90-95°C(分解)。

10 元素分析: $C_{23}H_{28}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として。

計算値(%): C 54.89, H 6.85, N 11.13。

実測値(%): C 54.89, H 7.07, N 11.13。

IR (KBr) cm^{-1} : 1634, 1602, 1504, 1464, 759。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 1.46(3H,t,J=7.5Hz) 2.60-2.91(4H,m) 2.95-3.30(8H,m) 3.82(3H,s) 4.29(2H,q,J=7.5Hz) 6.70-7.05(4H,m) 7.15-7.55(3H,m) 7.82(1H,dd,J=8Hz,1Hz)

20 【0223】実施例47。

3-{2-[4-(ベンズヒドリル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物48)

【0224】1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンにかえて1-(ベンズヒドリル)ピペラジンをを用いる以外は、実施例1の方法に準じて化合物48を塩酸塩として得た。

【0225】(化合物48)。

融点: 172-174°C。

30 IR (KBr) cm^{-1} : 1660, 754, 706。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 2.35-2.85(8H,m) 2.90-3.32(4H,m) 4.30(1H,s) 7.20-7.60(13H,m) 7.85(1H,dd,J=8Hz,1Hz)。

【0226】実施例48。

3-{2-[4-(4,4'-ジフルオロベンズヒドリル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物49)

【0227】1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンにかえて1-(4,4'-ジフルオロベンズヒドリル)ピペラジンをを用いる以外は、実施例1の方法に準じて化合物49を塩酸塩として得た。

【0228】(化合物49)。

融点: 75-78°C。

IR (KBr) cm^{-1} : 1650, 1504, 1222, 826, 775。

NMR (CDCl₃) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 2.30-2.80(8H,m) 2.90-3.30(4H,m) 4.21(1H,s) 6.80-7.10(4H,m) 7.20-7.50(7H,m) 7.75(1H,dd,J=8Hz,1Hz)。

50 【0229】実施例49。

3-(2-[4-(4,4'-ジフルオロベンズヒドリル)-1-ピペラジニル]エチル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン塩酸塩(化合物50)。

化合物38にかえて化合物49を用い、またよう化エチルにかえてよう化メチルを用いる以外は、実施例46の方法に準じて化合物50を塩酸塩として得た。

【0230】(化合物50)。

融点: 79-81℃。

IR (KBr) cm^{-1} : 1651, 1603, 1507, 1221, 754.

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として。

計算値(%): C 58.54, H 5.79, N 9.75.

実測値(%): C 58.44, H 5.49, N 9.94.

NMR (CDCl_3) (遊離塩基として)。

δ (ppm): 2.30-2.80(8H, m) 2.90-3.30(4H, m) 3.70(3H, s) 4.23(1H, s) 6.75-7.10(4H, m) 7.20-7.50(7H, m) 7.80(1H, dd, J=8Hz, 1Hz)。

【0231】参考例1。

3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物V)

【0232】 α -フェニレンジアミン216g (2mol) を、エタノール1.5リットルに溶かし、これに α -ブromo- γ -ブチロラクトン330g (2mol) とトリエチルアミン560ml (4mol) を加えて、2.5時間加熱還流した。これを、室温まで放冷したのち、析出した結晶を濾別した。結晶を、酢酸エチルにて洗浄し、濾液を合わせて減圧濃縮した。残渣に、クロロホルムを加えて氷冷すると、淡黄色結晶が析出した。この結晶を濾別し、クロロホルムで洗浄し、乾燥すると化合物V 210.6g (収率55%) が得られた。

【0233】(化合物V)。

融点: 95-96℃。

IR (KBr) cm^{-1} : 1646, 1508, 1396, 1310, 1074, 734.

NMR (CDCl_3 - CD_3OD)。

δ (ppm): 1.80-2.15(2H, m) 3.76(2H, t, J=6Hz) 4.05(1H, m) 6.50-6.95(4H, m)。

【0234】参考例2。

3-(2-クロロエチル)-2-オキソ-4-フェニルスルホニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物a)

【0235】3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物V) 19.2g (0.1mol) を、ピリジン300ml に溶かし、これにベンゼンスルホニルクロリド25.6ml (0.2mol) を滴下したのち室温にて10時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、水を加えて放置すると白色結晶が析出した。この結晶を濾取し、水洗し乾燥すると化合物aが18.8g (収率54%) の白色結

晶として得られた。

【0236】(化合物a)。

融点: 191-193℃。

IR (KBr) cm^{-1} : 1688, 1493, 1365, 1180, 724, 593.

NMR (CDCl_3)。

δ (ppm): 1.70-2.10(2H, m) 3.63(2H, t, J=7.5Hz) 4.85(1H, dd, J=9Hz, 5Hz) 6.65(1H, dd, J=8Hz, 1Hz) 7.03-7.58(7H, m) 7.75(1H, dd, J=8Hz, 1Hz)

【0237】参考例3。

3-(2-クロロエチル)-1-メチル-2-オキソ-4-フェニルスルホニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物b)

【0238】3-(2-クロロエチル)-2-オキソ-4-フェニルスルホニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物a) 5.0g (14.3mmol) を、ジメチルホルムアミド100ml に溶かし、これによう化メチル0.89ml (14.3mmol) を加えて氷冷下攪拌した。ここに、水素化ナトリウム572mg (14.3mmol) を少量ずつ加え、そのまま30分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を洗浄、乾燥し溶媒を減圧留去すると、淡褐色結晶が得られ、これをジイソプロピルエーテルにて洗浄し化合物bを4.42g (収率85%) 得た。

【0239】(化合物b)。

融点: 136-138℃。

IR (KBr) cm^{-1} : 1674, 1377, 1163, 591.

NMR (CDCl_3)。

δ (ppm): 1.70-2.05(2H, m) 2.70(3H, s) 3.65(2H, t, J=7.5Hz) 4.93(1H, dd, J=9Hz, 5Hz) 6.78(1H, dd, J=8Hz, 1Hz) 7.05-7.55(7H, m) 7.76(1H, dd, J=8Hz, 1Hz)。

【0240】参考例4。

3-(2-クロロエチル)-4-メチルスルホニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物c)

【0241】ベンゼンスルホニルクロリドにかえてメタンスルホニルクロリドを用いる以外は、参考例2の方法に準じて化合物cを得た。

【0242】(化合物c)。

NMR (CDCl_3)。

δ (ppm): 1.90-2.22(2H, m) 2.87(3H, s) 3.67(2H, t, J=7Hz) 5.00(1H, dd, J=9.5Hz, 6Hz) 7.05(1H, dd, J=8Hz, 1Hz) 7.14-7.48(2H, m) 7.70(1H, dd, J=8Hz, 1Hz)。

【0243】参考例5。

3-(2-クロロエチル)-1-メチル-4-メチルスルホニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物d)

化合物aにかえて化合物cを用いる以外は、参考例3の方法に準じて化合物dを得た。

51

【0244】(化合物d)。

NMR (CDCl₃)。

δ (ppm): 1.85-2.15(2H, m) 2.75(3H, s) 3.40(3H, s) 3.55(2H, t, J=7Hz) 4.93(1H, dd, J=9.5Hz, 6Hz) 7.00-7.40(3H, m) 7.56(1H, dd, J=8Hz, 1Hz)。

【0245】参考例6。

1-イソブチル-3-(2-メチルスルホニルオキシエチル)-4-メチルスルホニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物e)

【0246】3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物V) 9.6g (50mmol) を、メチルエチルケトン150mlに溶解し、これにイソブチルプロミド6.5ml (60mmol) および炭酸カリウム10g (75mmol) を加えて、80℃で10時間加熱した。反応液を冷却のちろ過し、ろ液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を洗浄、乾燥した。溶媒を減圧留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 50:1)にて粗精製し、4.83gの油状物を得た。このものを精製することなくジクロロメタン21mlに溶かし、ピリジン3.3ml (39mmol) とメタンスルホニルクロリド2.3ml (29.3mmol) を加え、0℃で3時間攪拌した。溶媒を留去し、2N-塩酸を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を洗浄、乾燥し溶媒を減圧留去すると、褐色油状物質として化合物eが6.83g (2段階、収率34%) 得られた。

【0247】(化合物e)。

NMR (CDCl₃)。

δ (ppm): 0.90(3H, d, J=6Hz) 0.96(3H, d, J=6Hz) 1.55-2.30(3H, m) 2.78(3H, s) 3.05(3H, s) 3.60(1H, dd, J=14Hz, 6Hz) 3.90(1H, J=14Hz, 7.5Hz) 4.25(2H, t, J=6Hz) 4.90(1H, dd, J=10Hz, 5Hz) 6.97-7.43(3H, m) 7.62(1H, dd, J=8Hz, 1Hz)。

【0248】参考例7。

4-アリルオキシカルボニル-3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物g)

【0249】3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化

52

物V) 100g (0.52mol) を、ジメチルホルムアミド400mlに溶かし、これにピリジン49.3ml (0.642mol) を加え0℃で攪拌した。ここに、クロロギ酸アリル55.2ml (0.52mol) を滴下したのち、2時間攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルにて抽出し有機層を洗浄、乾燥した。溶媒を留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 20:1)により精製すると、標記化合物の淡褐色固体109.4g (収率76%) が得られた。

【0250】(化合物g)。

融点: 191-192℃。

IR (KBr) cm⁻¹: 1688, 1493, 1365, 724, 593。NMR (DMSO-d₆)。

δ (ppm): 1.40-2.00(2H, m) 3.40(2H, t, J=7Hz) 4.58(2H, m) 4.90(1H, dd, J=9.5Hz, 6Hz) 5.05-5.40(2H, m) 5.70-6.22(1H, m) 6.75-7.20(3H, m) 7.46(1H, dd, J=8Hz, 1Hz)。

【0251】参考例8。

4-アリルオキシカルボニル-3-(2-メチルスルホニルオキシエチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物f)

【0252】4-アリルオキシカルボニル-3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(化合物g) 71.4g (0.26mol) を、ジクロロエタン300mlに溶かし、これにピリジン42.1ml (0.52mol) とメタンスルホニルクロリド28.5ml (0.39mol) を加え0℃で1時間攪拌した。ここに、2N-塩酸を加えてクロロホルムにて抽出し有機層を洗浄、乾燥した。溶媒を留去すると、標記化合物の粗生成物が淡褐色非晶質固体として55.6g (収率60%) 得られた。

【0253】(化合物f)。

NMR (CDCl₃)。

δ (ppm): 1.80-2.20(2H, m) 3.01(3H, s) 4.28(2H, t, J=7Hz) 4.52-4.78(2H, m) 5.16-5.58(3H, m) 5.80-6.30(1H, m) 6.95-7.40(3H, m) 7.50(1H, m)。

【0254】

【発明の効果】本発明により神経細胞の虚血性障害に対して保護作用を有するキノキサリン-2-オン誘導体が提供される。